

Substituted Phenylimidazolidins, process for their preparation, their use as medicaments and their pharmaceutical compositions containing them**Patent number:** EP0580459**Publication date:** 1994-01-26**Inventor:** GAILLARD-KELLY MARTINE (FR); GOUBET FRANCOIS (FR); PHILIBERT DANIEL (FR); TEUTSCH JEAN-GEORGES (FR)**Applicant:** ROUSSEL UCLAF (FR)**Classification:****- international:** C07D233/86; C07D235/02; C07D233/88; C07D233/84;
C07D233/74**- european:** C07D233/76; C07D233/84; C07D233/86; C07D233/88**Application number:** EP19930401361 19930528**Priority number(s):** FR19920008431 19920708**Also published as:**

- JP6073017 (A)
- FR2693461 (A)
- EP0580459 (B)
- RU2116298 (C)

Cited documents:

- EP0091596
 - EP0001813
 - EP0436426
 - FR2075751
 - US4473393
- [more >>](#)

[Report a data error](#) [help](#)**Abstract of EP0580459**

The subject of the invention is the products of formula (I): in which: R1 represents cyano, nitro or halogen, R2 represents trifluoromethyl or halogen, the -A-B- group is chosen from the radicals in which X represents oxygen or sulphur and R3 is chosen from: - a hydrogen, - alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl or arylalkyl, these radicals optionally being substituted, - trialkylsilyl, - acyl or acyloxy, Y represents oxygen or sulphur or NH, with the exception of the products in which: the -A-B- group represents the radical in which X represents oxygen, R3 represents hydrogen, Y represents oxygen or NH, R2 represents halogen or trifluoromethyl and R1 represents nitro or halogen; the preparation and their application as medicaments, in particular as antiandrogens.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

AH

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-73017

(43)公開日 平成6年(1994)3月15日

(51) Int.Cl. ⁵ C 0 7 D 233/86 A 6 1 K 31/415	識別記号 ACV ADU AED	庁内整理番号 9360-4C 9360-4C 9360-4C	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 233/80				

審査請求 未請求 請求項の数17(全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-148371	(71) 出願人 ルセルーユクラフ ROUSSEL-UCLAF フランス国75007パリ、ブルバール・デ・ ザンバリッド35
(22) 出願日 平成5年(1993)5月28日	
(31) 優先権主張番号 92-08431	(72) 発明者 マルティヌ・ガイヤールケリー フランス国パリ、リュ・ノートルダム・ ド・ロレット、54
(32) 優先日 1992年7月8日	(72) 発明者 フランソワ・グーベ フランス国パリ、リュ・デ・ボロンテー ル、54
(33) 優先権主張国 フランス(FR)	(74) 代理人 弁理士 倉内 基弘 (外1名)

最終頁に続く

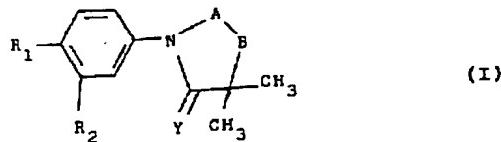
(54) 【発明の名称】 新規な置換フェニルイミダゾリジン、それらの製造法、それらの薬剤としての使用及びそれらを含有する製葉組成物

(57) 【要約】

【目的】 新規な置換フェニルイミダゾリジン、それらの製造法及びそれらを含有する製葉組成物を提供する。

【構成】 本発明の化合物は、次の一般式(I)

【化1】



[ここで、基-A-B-は次式

【化2】



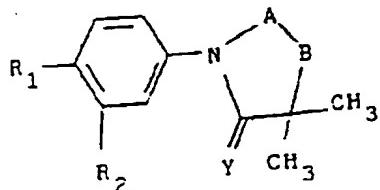
{ここで、Xは酸素又は硫黄原子を表わす} の基のうちから選択され、Yは酸素若しくは硫黄原子又はNH基を表わす] を有する。これらの化合物は抗アンドロゲン活性を有する。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一式 (I)

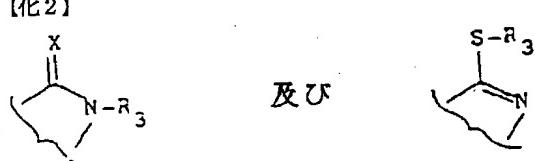
【化1】



[ここで、

R₁ はシアノ若しくは二トロ基又はハロゲン原子を表わし、
R₂ はトリフルオルメチル基又はハロゲン原子を表わし、
基-A-B-は次式

【化2】



[ここで、Xは酸素又は硫黄原子を表わし、

R₃ は下記の基：

- ・水素原子、
- ・多くとも12個の炭素原子を含有するアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール又はアリールアルキル基（これらの基は次の基：ヒドロキシ、ハロゲン、メルカプト、シアノ、多くとも7個の炭素原子を含有するアシル若しくはアシルオキシ、アリール、O-アリール、O-アラルキル若しくはS-アリール（ここで、アリール基は多くとも12個の炭素原子を含有し、置換されてもよく、また硫黄原子はスルホキシド又はスルホンの形で酸化されていてもよい）、遊離の、エステル化された、アミド化された若しくは塩形成されたカルボキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、又は硫黄、酸素若しくは空素原子のうちから選択される1個以上の複素原子を含有する3～6員の複素環式基のうちから選択される1個以上の置換基により置換されていてもよい。さらに、アルキル、アルケニル又はアルキニル基は1個以上の酸素、空素又は硫黄原子（スルホキシド又はスルホンの形で酸化されていてもよい）により中断されてもよく、またアリール及びアラルキル基はハロゲン原子、アルキル、アルケニル若しくはアルキニル基、アルコキシ、アルケニルオキシ若しくはアルキニルオキシ基又はトリフルオルメチル基により置換されていてもよい）、

- ・トリアルキルシリル基（ここで、直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基は多くとも6個の炭素原子を含有する）、
- ・多くとも7個の炭素原子を含有するアシル又はアシルオキシ基のうちから選択される】の基のうちから選択さ

50 の基又は次式

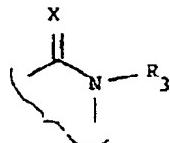
—584—

2

れ、

Yは酸素若しくは硫黄原子又は=NH基を表わす]の化合物【ただし、基-A-B-が次式

【化3】

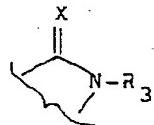


10 (ここで、Xは酸素原子を表わし、R₃ は水素原子を表わす)の基を表わし、Yが酸素原子又はNH基を表わし、R₂ がハロゲン原子又はトリフルオルメチル基を表わし、R₁ が二トロ基又はハロゲン原子を表わす化合物は除く】。

【請求項2】 Yが酸素原子を表わす請求項1記載の式

(I)の化合物【ただし、基-A-B-が次式

【化4】

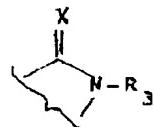


20

(ここで、Xは酸素原子を表わし、R₃ は水素原子を表わす)の基を表わし、R₂ がハロゲン原子又はトリフルオルメチル基を表わし、R₁ が二トロ基又はハロゲン原子を表わす化合物は除く】。

【請求項3】 基-A-B-が次式

【化5】



30

(ここで、Xは硫黄原子を表わし、R₃ は請求項1に記載の意味を有する)の基を表わす請求項1又は2記載の式(I)の化合物。

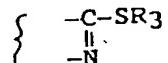
【請求項4】 R₃ が水素原子又は多くとも4個の炭素原子を含有するアルキル基（ヒドロキシ又はメトキシ基で置換されていてもよい）を表わす請求項3記載の式(I)の化合物。

【請求項5】 R₁ がシアノ基又はハロゲン原子を表わす請求項1～4のいずれかに記載の式(I)の化合物。

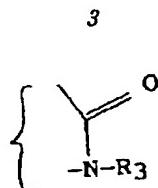
【請求項6】 R₁ が塩素原子を表わす請求項5記載の式(I)の化合物。

【請求項7】 基-A-B-が次式

【化6】



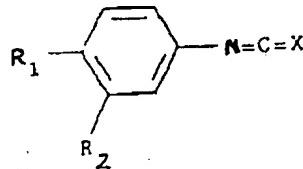
【化7】



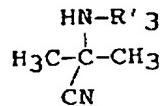
の基（これらの基において、R₃ は多くとも6個の炭素原子を含有するアルキル又はアルケニル基（置換されていてもよく、また1個以上の酸素又は酸化されていてもよい硫黄原子により中断されていてもよい）を表わすか、或いはR₃ は置換されていてもよいアラルキル基、アシリル基又はトリアルキルシリル基を表わす）を表わす請求項1又は2記載の式（I）の化合物。

【請求項8】 R₃ が多くとも6個の炭素原子を含有するアルキル基（これはハロゲン原子、遊離の若しくはエステル化されたヒドロキシ基、遊離の若しくはエステル化されたカルボキシ基、複素環式基、O-アラルキル基又はS-アリール基（ここで、アリール基は1個以上のハロゲン原子又はアルコキシ基により置換されていてもよく、硫黄原子はスルホキシド又はスルホンの形で酸化されていてもよい）により置換されていてもよい）を表わす請求項7記載の式（I）の化合物。

【請求項9】 R₃ が、塩素原子により又は次の基：エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、4-フルオルフェニルチオ（スルホキシド又はスルホンの形で酸化されていてもよい）、モルホリノ、フェニルメトキシ、トリフェニルメ*



（ここで、R₁、R₂ 及びXは前記の意味を有する）の
化合物を次式(III)※



(II)

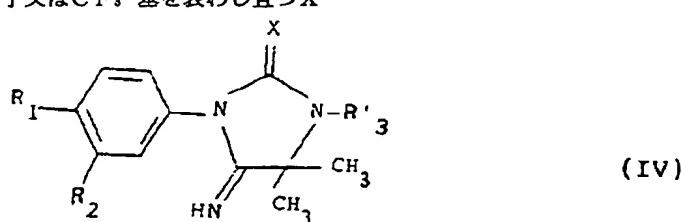
※【化9】

(III)

（ここで、R'₃ はR₃ について前記した意味（ただし、存在し得る反応性官能基は保護されていてもよい）を有する。なお、R₁ がニトロ基又はハロゲン原子を表わす場合、R₂ がハロゲン原子又はCF₃ 基を表わし且つX

40 が酸素原子を表わす場合には、R'₃ は水素原子を表わしえないものとする）の化合物と反応させて次式(IV)

【化10】



(IV)

(ここで、 R_1 、 R_2 、 X 及び R''_3 は前記の意味を有する)の化合物を得、式(IV)の化合物に、必要ならば又は所望ならば、下記の反応：

- a) R''_3 が有し得る保護基の除去反応、
- b) $>C=NH$ 基のケトン官能基への加水分解反応及び適當ならば $>C=S$ 基の $>C=O$ 基への転化反応、
- c) $>C=O$ 基の $>C=S$ 基への転化反応、

*

* d) R''_3 が水素原子を表わす式(IV)の化合物に、その $>C=NH$ 基をケトン官能基に加水分解した後に、式 $Hal - R''_3$ (ここで、 R''_3 は水素原子を除いて R'_3 の意味を有し、 Hal はハロゲン原子を表わす)の反応剤を作用させて、基-A-B-が次式

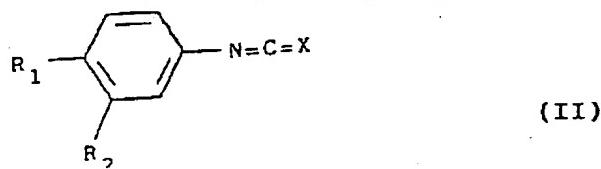
【化11】



(ここで、 R''_3 は前記の意味を有する)の基を表わす式(I)の化合物を得る反応、次いで所望ならばこれらの化合物にその R''_3 が有し得る保護基の除去剤を作用させること又は適當ならばエステル化、アミド化又は塩形成※

※剤作用させることの一つ又は二つ以上の反応を任意の順序で行うか、或いは(2)第三塩基の存在下に次式

【化12】

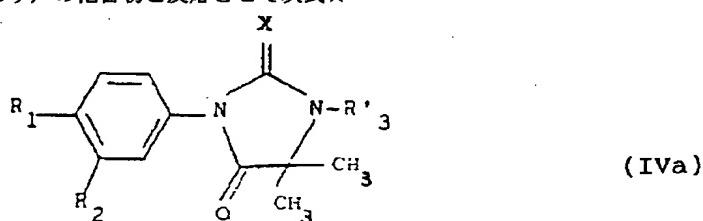


(ここで、 R_1 、 R_2 及び X は前記の意味を有する)の化合物を次式(III')

★



(ここで、 R'_3 は前記の意味を有し、Qはアルカリ金属の1～6個の炭素原子を含むアルキル基を表わす)の化合物と反応させて次式★



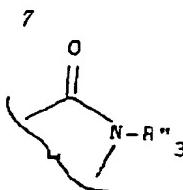
(ここで、X、 R_1 、 R_2 及び R''_3 は前記の意味を有する)の化合物を得、式(IVa)の化合物に、所望ならば、下記の反応：

- a) R''_3 が有し得る保護基の除去反応、
- b) $>C=O$ 基の $>C=S$ 基への転化反応又は適當ならば $>C=S$ 基の $>C=O$ 基への転化反応、

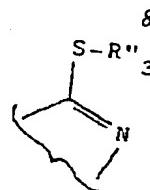
40

c) R''_3 が水素原子を表わす式(IVa)の化合物に、式 $Hal - R''_3$ (ここで、 R''_3 は水素原子を除いて R'_3 の意味を有し、 Hal はハロゲン原子を表わす)の反応剤を作用させて、基-A-B-が次式

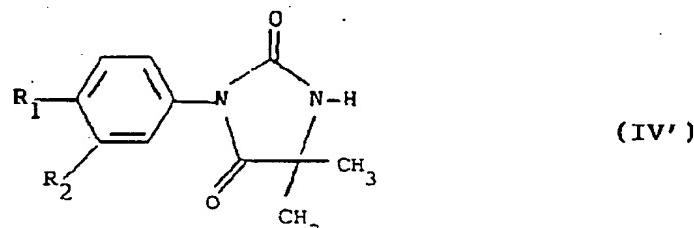
【化15】



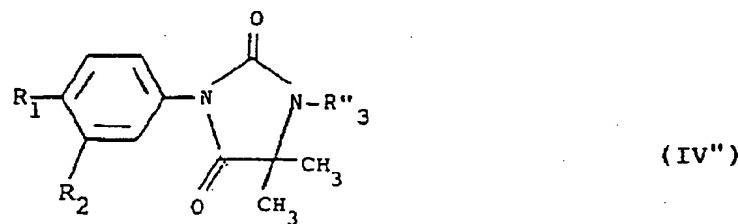
又は



(ここで、R''3は前記の意味を有する)の基を表わす式(I)の化合物を得る反応、次いで所望ならばこれらの化合物にそのR''3が有し得る保護基の除去剤を作用させること又は適當ならばエステル化、アミド化又は塩形成 10 【化16】
剤を作用させることの一つ又は二つ以上の反応を任意の*

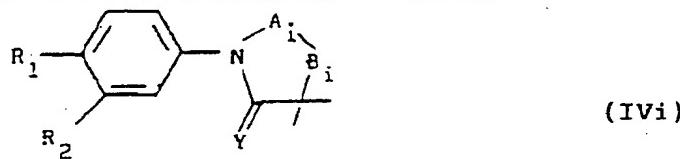


(ここでR1及びR2は前記の意味を有する)の化合物 ※【化17】
に反応させて次式(IV'') 20



の化合物を得、式(IV'')の化合物に、必要ならば又は所望ならば、下記の反応：
a) R''3が有し得る保護基の除去反応、次いで適當ならばエステル化、アミド化又は塩形成剤を作用させること
b) >C=O基の>C=S基への転化反応の一つ以上の反応を任意の順序で行うことの特徴とする式(I)の化合物の製造法。

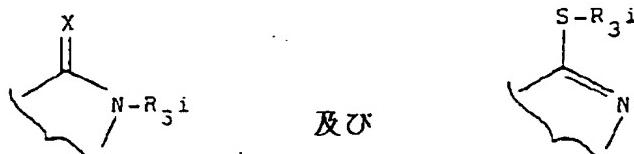
【請求項14】 請求項1～10のいずれかに記載の式★



(ここで、R1、R2及びYは前記の意味を有し、基-Ai-Biが次式

★

及び



(ここで、Xは酸素又は硫黄原子を表わし、R3iは反応性保護基を含有するR3の意味のうちから選択される)

の基のうちから選択される) の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は、新規な置換フェニルイミダゾリジン、それらの製造法、それらの薬剤としての使用及びそれらを含有する製薬組成物に関する。

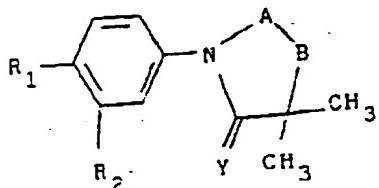
【0002】

【従来の技術】 3-フェニル-2-チオヒダントイン類が特開昭48-87030号に記載され、これらはある種の植物の発芽を抑制するものとして説明されている。また、イミダゾリン類も仮国特許第2329276号に記載され、抗アンドロゲン活性を有するものとして説明されている。しかし、この特許の化合物は本発明の化合物とは異なるものである。

【0003】

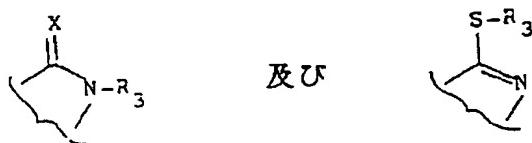
【発明が解決しようとする課題】 従って、本発明の主題は、前記の知られた化合物とは異なる次の一般式(I)

【化20】



[ここで、R₁ はシアノ若しくはニトロ基又はハロゲン原子を表わし、R₂ はトリフルオルメチル基又はハロゲン原子を表わし、基-A-B-は次式

【化21】



[ここで、Xは酸素又は硫黄原子を表わし、R₃ は下記の基:

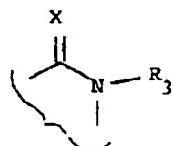
- ・水素原子、
- ・多くとも12個の炭素原子を含有するアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール又はアリールアルキル基(これらの基は次の基: ヒドロキシ、ハロゲン、メルカブト、シアノ、多くとも7個の炭素原子を含有するアシル若しくはアシルオキシ、アリール、O-アリール、O-アラルキル若しくはS-アリール(ここで、アリール基は多くとも12個の炭素原子を含有し、置換されていてもよく、また硫黄原子はスルホキシド又はスルホンの形で酸化されていてもよい)、遊離の、エステル化された、アミド化された若しくは塩形成されたカルボキシ、アミノ、モノ若しくはジアルキルアミノ、又は硫黄、酸素若しくは窒素原子のうちから選択される1個以上の複素原子を含有する3~6員の複素環式基のうちから選択される1個以上の置換基により置換されていてもよい。

さらに、アルキル、アルケニル又はアルキニル基は1個以上の酸素、窒素又は硫黄原子(スルホキシド又はスルホンの形で酸化されていてもよい)により中断されてもよく、またアリール及びアラルキル基はハロゲン原子、アルキル、アルケニル若しくはアルキニル基、アルコキシ、アルケニルオキシ若しくはアルキニルオキシ基又はトリフルオルメチル基により置換されていてもよい)、

・トリアルキルシリル基(ここで、直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基は多くとも6個の炭素原子を含有する)、

・多くとも7個の炭素原子を含有するアシル又はアシルオキシ基のうちから選択される)の基のうちから選択され、Yは酸素若しくは硫黄原子又は=NH基を表わす]の化合物[ただし、基-A-B-が次式

【化22】



(ここで、Xは酸素原子を表わし、R₃ は水素原子を表わす)の基を表わし、Yが酸素原子又はNH基を表わし、R₂ がハロゲン原子又はトリフルオルメチル基を表わし、R₁ がニトロ基又はハロゲン原子を表わす化合物は除く]を提供することである。

【0004】

【発明の具体的な説明】 R₃ を定義するために、そして以下の記載において、使用される定義は下記のような意味を有する。

【0005】 多くとも12個の炭素原子を含有するアルキル基とは、例えば、下記の意味: メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、t-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、sec-ヘキシル、t-ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ウンデシル、ドデシル基を意味する。多くとも6個の炭素原子を含有するアルキル基が好ましく、特に下記の基: メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、直鎖状若しくは分岐鎖状のペンチル、直鎖状若しくは分岐鎖状のヘキシル基が好ましい。

【0006】 多くとも12個(好ましくは4個)の炭素原子を含有するアルケニル基とは、例えば下記の基: ピニル、アリル、1-ブロベニル、ブテニル、ベンテニル、ヘキセニル基を意味する。アルケニル基のうちでは、アリル又はブテニル基が好ましい。

【0007】 多くとも12個(好ましくは4個)の炭素原子を含有するアルキニル基とは、例えば下記の基: エチニル、プロパルギル、ブチニル、ベンチニル又はヘキシニル基を意味する。アルキニル基のうちでは、プロパ

11

ルギル基が好ましい。

【0008】アリール基とは、フェニル若しくはナフチルのような炭素環式基又は好ましくは酸素、硫黄及び窒素原子のうちから選択される1個以上の複素原子を含有する5若しくは6員の複素環式アリール基を意味する。5員の複素環式アリール基のうちでは、下記の基：フル、チエニル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル基が挙げられる。6員の複素環式アリール基のうちでは、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル基が挙げられる。縮合アリール基のうちでは、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル及びキノリニル基が挙げられる。フェニル基が好ましい。

【0009】アリールアルキル基とは、前記した置換されていてもよいアルキル基とやはり前記した置換されていてもよいアリール基との組み合わせから得られる基を意味する。ベンジル、フェニルエチル又はトリフェニルメチル基が好ましい。

【0010】ハロゲンとは、もちろん、弗素、塩素、臭素又は沃素原子を意味する。弗素、塩素又は臭素原子が 20 好ましい。

【0011】1個以上のハロゲン原子により置換されたアルキル基の特定の例としては、下記の基：モノフルオル、モノクロル、モノブロム若しくはモノヨードメチル基、ジフルオル、ジクロル若しくはジブロムメチル基、トリフルオルメチル基が挙げられる。

【0012】置換されたアリール又はアラルキル基の特定の例としては、フェニル基が弗素原子又はメトキシ若しくはトリフルオルメチル基により置換されているもののが挙げられる。

【0013】アシル基とは、好ましくは、多くとも7個の炭素原子を含有する基、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル又はベンゾイル基を意味するが、バレリル、ヘキサノイル、アクリロイル、クロトノイル又はカルバモイル基も表わすことができる。ホルミル基も挙げられる。アシルオキシ基とは、アシル基が前記の意味を有するもの、例えば、アセトキシ又はプロピオニルオキシ基を意味する。

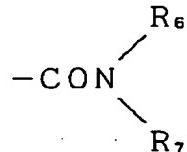
【0014】エステル化されたカルボキシ基とは、例えば、アルコキカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブチル若しくはt-ブチルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロベンチルオキシカルボニル又はシクロヘキシルオキシカルボニル基のような基を表わす。容易に解裂できるエステルの残基により形成された基、例えば、メトキシメチル若しくはエトキシメチル基；ビバロイルオキシメチル、ビバロイルオキシエチル、アセトキシメチル若しくはアセトキシエチル基のようなアシルオキシアルキル基；メトキシカルボニルオキシメチル、メトキシカルボニルオキシエチル、イソプロ

50

12

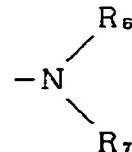
ビルオキシカルボニルオキシメチル又はイソプロビルオキシカルボニルオキシエチル基のようなアルキルオキシカルボニルオキシアルキル基も挙げられる。このようなエステル基のリストは、例えば、ヨーロッパ特許第0034536号に記載されている。

【0015】アミド化されたカルボキシ基とは、次式
【化23】



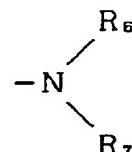
(ここで、R₆及びR₇は同一であっても異なっていてもよく、水素原子又は1～4個の炭素原子を含有するアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル若しくはt-ブチル基を表わす)の基を意味する。式

【化24】



の基のうちでは、アミノ、モノメチルアミノ又はジメチルアミノ基が好ましい。また、式

【化25】



の基は、追加の複素原子を含有し又は含有しない複素環も表わすことができる。下記の基：ピロリル、イミダゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、ピベリジノ、モルホリノ、ピペラジニル基があげられる。ピベリジノ又はモルホリノ基が好ましい。

【0016】塩形成されたカルボキシ基とは、例えば当量のナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム又はアンモニウムにより形成された塩類を意味する。メチルアミン、プロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミンのような有機塩基により形成された塩類も挙げられる。ナトリウム塩が好ましい。

【0017】アルキルアミノ基とは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、又は直鎖状若しくは分岐鎖状のブチルアミノ基を意味する。多くとも4個の炭素原子を含有するアルキル基が好ましくは、そしてアルキ

13

ル基は前記したアルキル基のうちから選択される。ジアルキルアミノ基とは、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ基を意味する。前記のように、上で示したリストの中から選択される多くとも4個の炭素原子を含有するアルキル基が好ましい。

【0018】1個以上の複素原子を含有する複素環式基とは、例えば、オキシラニル、オキソラニル、ジオキソラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル又はモルホリニル基のような飽和單環式複素環式基を意味する。

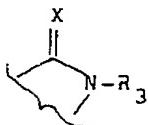
【0019】硫黄、酸素又は窒素原子のうちから選択される複素原子により中断されていてもよいアルキル、アルケニル又はアルキニル基とは、その構造中に同一であっても異なっていてもよいこれらの原子の1個以上を含有する基を意味する。これらの複素原子は明らかに基の末端には位置し得ない。例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチルのようなアルコキシアルキル基、又はメトキシエトキシメチルのようなアルコキシアルコキシアルキル基も挙げられる。

【0020】トリアルキルシリル基（ここで、アルキル基は多くとも6個の炭素原子を含有する）とは、例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、（1, 1-ジメチルエチル）ジメチルシリル基を意味する。

【0021】式（I）の化合物が酸により塩形成できるアミノ基を含有するときは、これらの酸の塩も本発明の一部を構成することを理解されたい。例えば、塩酸又はメタンスルホン酸により形成された塩が挙げられる。

【0022】本発明の特定の主題は、Yが酸素原子を表わす前記の式（I）の化合物【ただし、基-A-B-が次式

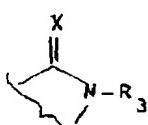
【化26】



（ここで、Xは酸素原子を表わし、R₃は水素原子を表わす）の基を表わし、R₂がハロゲン原子又はトリフルオルメチル基を表わし、R₁が二トロ基又はハロゲン原子を表わす化合物は除く】にある。

【0023】これらの化合物のうちでも、特に本発明の主題は、基-A-B-が次式

【化27】



（ここで、Xは硫黄原子を表わし、R₃は前記の意味を

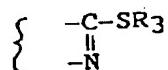
50 有する）の基を表わす化合物である。

【0024】これらの化合物のうちでは、本発明の主題は、R₃が水素原子又は多くとも4個の炭素原子を含有するアルキル基（ヒドロキシ又はメトキシ基で置換されていてもよい）を表わす式（I）の化合物がある。

【0025】これらの化合物のうちでは、本発明の特定の主題は、R₁がシアノ基又はハロゲン原子、特に塩素原子を表わす式（I）の化合物がある。

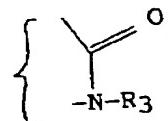
【0026】また、本発明の特定の主題は、基-A-B-が次式

【化28】



の基又は次式

【化29】



20

の基（これらの基において、R₃は多くとも6個の炭素原子を含有するアルキル又はアルケニル基（置換されていてもよく、また1個以上の酸素又は酸化されていてもよい硫黄原子により中断されていてもよい）を表わすか、或いはR₃は置換されていてもよいアラルキル基、アシル基又はトリアルキルシリル基を表わす）を表わす式（I）の化合物がある。

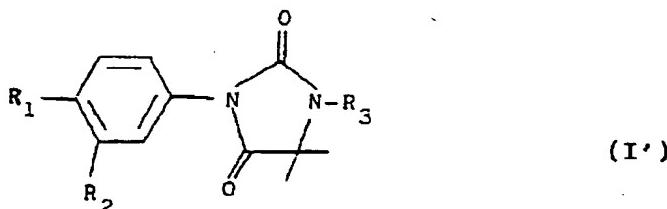
【0027】これらの化合物のうちでは、さらに本発明の主題は、R₃が多くとも6個の炭素原子を含有するアルキル基（これはハロゲン原子、遊離の若しくはエステル化されたヒドロキシ基、遊離の若しくはエステル化されたカルボキシ基、複素環式基、O-アラルキル基又はS-アリール基（ここで、アリール基は1個以上のハロゲン原子又はアルコキシ基により置換されていてもよく、硫黄原子はスルホキシド又はスルホンの形で酸化されていてもよい）により置換されていてもよい）を表わす式（I）の化合物；特に、R₃が、塩素原子により又は次の基：エトキシカルボニル、t-ブートキシカルボニル、シクロベンチルオキシカルボニル、4-フルオルフェニルチオ（スルホキシド又はスルホンの形で酸化されていてもよい）、モルホリノ、フェニルメトキシ、トリフェニルメトキシ若しくはメチルスルホニルオキシの一つにより置換された2～4個の炭素原子を含有するアルキル基を表わす式（I）の化合物にある。

【0028】これらの化合物のうちでも、特に、R₃がアセチル、ベンゾイル又は（1, 1-ジメチルエチル）ジメチルシリル基を表わす式（I）の化合物が挙げられる。

【0029】また、本発明の主題は、次式（I'）

15

【化30】



(ここで、R₁、R₂及びR₃は前記の意味を有する)に相当する前記の式(I)の化合物(ただし、R₁が二トロ基を表わし、R₂がトリフルオルメチル基を表わし、R₃が水素原子を表わす化合物は除く)にある。

【0030】これらの化合物のうちでも、特に、R₁が二トロ基を表わし、R₃が多くとも4個の炭素原子を含有するアルキル又はアルキニル基(遊離の、エステル化された又は塩形成されたカルボキシ基により置換されていてもよい)を表わす式(I)の化合物が挙げられる。

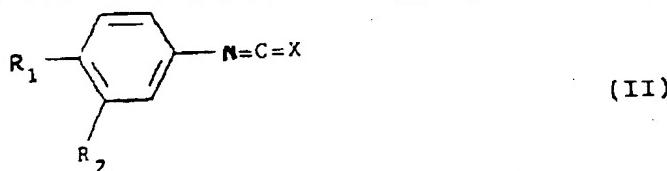
【0031】本発明の好ましい化合物のうちでは、特に、化合物名が下記の通りの式(I)の化合物が挙げられる。

・4-(4,4-ジメチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニ*

*ル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル、
10 ·4-(4,4-ジメチル-3-(4-ヒドロキシエチル)-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル、
·4-(4,4-ジメチル-3-(4-ヒドロキシエチル)-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル、
·3-(4-シアノ-3-(トリフルオルメチル)フェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジンブタン酸。

【0032】さらに本発明の主題は、前記のような一般式(I)の化合物を製造するにあたり、(1)第三塩基の存在下に次式(II)

【化31】



(ここで、R₁、R₂及びXは前記の意味を有する)の化合物を次式(III)

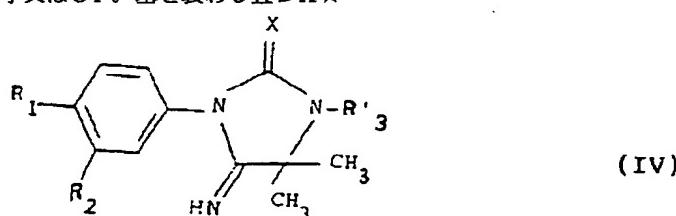
※30



(ここで、R'₃はR₃について前記した意味(ただし、存在し得る反応性官能基は保護されていてもよい)を有する。なお、R₁が二トロ基又はハロゲン原子を表わす場合、R₂がハロゲン原子又はCF₃基を表わし且つX★

★が酸素原子を表わす場合には、R'₃は水素原子を表わしえないものとする)の化合物と反応させて次式(IV)

【化33】



(ここで、R₁、R₂、X及びR'₃は前記の意味を有する)の化合物を得、式(IV)の化合物に、必要ならば又は所望ならば、下記の反応:

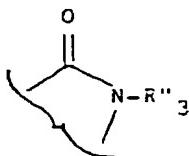
a) R'₃が有し得る保護基の除去反応、

b) >C=NH基のケトン官能基への加水分解反応及び

50 適当ならば>C=S基の>C=O基への転化反応、
c) >C=O基の>C=S基への転化反応、
d) R'₃が水素原子を表わす式(IV)の化合物に、その>C=NH基をケトン官能基に加水分解した後に、式H
a 1-R''₃(ここで、R''₃は水素原子を除いてR'₃の意

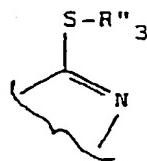
17

味を有し、H a 1 はハロゲン原子を表わす) の反応剤を
作用させて、基-A-B-が次式



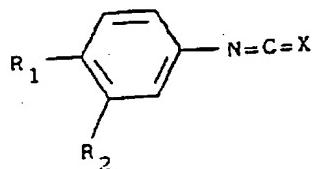
18

* 【化34】
* [化34]



(ここで、R''3 は前記の意味を有する) の基を表わす式
(I) の化合物を得る反応、次いで所望ならばこれらの
化合物にそのR''3 が有し得る保護基の除去剤を作用させ
ること又は適當ならばエステル化、アミド化又は塩形成※

※剤を作用させることの一つ又は二つ以上の反応を任意の
順序で行うか、或いは(2) 第三塩基の存在下に次式
(II)
【化35】



(II)

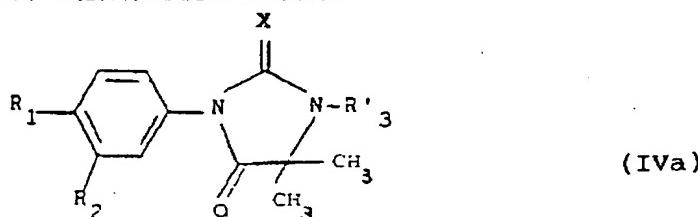
(ここで、R1、R2 及びXは前記の意味を有する) の
化合物を次式(III')

★20



(III')

(ここで、R'3 は前記の意味を有し、Qはアルカリ金属
原子、例えばナトリウム又は1~6個の炭素原子を含
するアルキル基を表わす) の化合物と反応させて次式☆



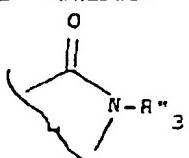
(IVa)

(ここで、X、R1、R2 及びR'3 は前記の意味を有す
る) の化合物を得、式(IVa)の化合物に、所望なら
ば、下記の反応:

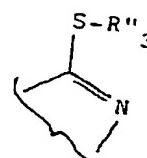
◆c) R'3 が水素原子を表わす式(IVa)の化合物に、式
H a 1 - R''3 (ここで、R''3 は水素原子を除いてR'3 の
意味を有し、H a 1 はハロゲン原子を表わす) の反応剤
を作用させて、基-A-B-が次式

a) R'3 が有し得る保護基の除去反応、
b) >C=O基の>C=S基への転化反応又は適當なら
ば>C=S基の>C=O基への転化反応、

◆40



又は



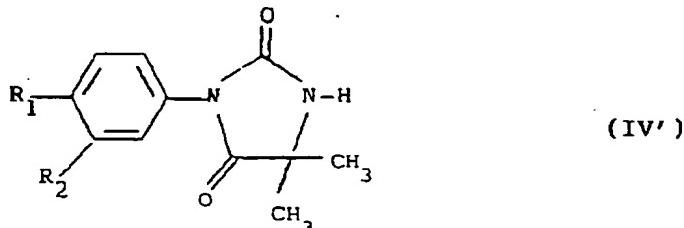
(ここで、R''3 は前記の意味を有する) の基を表わす式
(I) の化合物を得る反応、次いで所望ならばこれらの
化合物にそのR''3 が有し得る保護基の除去剤を作用させ
ること又は適當ならばエステル化、アミド化又は塩形成 50 (IV')

剤を作用させることの一つ又は二つ以上の反応を任意の
順序で行うか、或いは(3) 式 H a 1 - R''3 (ここで、
H a 1 及びR''3 は前記の意味を有する) の反応剤を次式

19

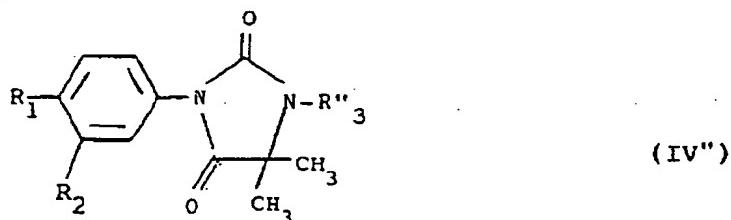
20

【化39】



(ここでR₁及びR₂は前記の意味を有する)の化合物 *【化40】
に反応させて次式(IV'')

*10



の化合物を得、式(IV'')の化合物に、必要ならば又は所望ならば、下記の反応：

- a) R'の有し得る保護基の除去反応、次いで適當ならばエステル化、アミド化又は塩形成剤を作用させること
- b) >C=O基の>C=S基への転化反応の一つ以上の反応を任意の順序で行うことを特徴とする式(I)の化合物の製造法にある。

【0033】式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応は、好ましくは、テトラヒドロフラン又はジクロルエタンのような有機溶媒で行われるが、エチルエーテル又はイソプロピルエーテルも使用することができる。操作は、トリエチルアミンのような第三アミン又はビリジン若しくはメチルエチルビリジンの存在下に行われる。

【0034】式(III)、式(IVa)及び式(IV'')の化合物においてR'が有し得る及び保護されていてよい反応性官能基は、ヒドロキシ又はアミノ基である。これらの官能基を保護するには通常の保護基が使用される。例えば、アミノ基の保護基としては、t-ブチル、t-アミル、トリクロロアセチル、クロルアセチル、ベンズヒドリル、トリチル、ホルミル、ベンジルオキシカルボニル基が挙げられる。ヒドロキシ基の保護基としては、ホ

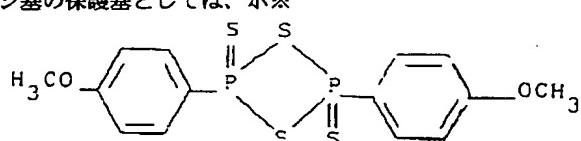
※ルミル、クロロアセチル、テトラヒドロピラニル、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリルのような基が挙げられる。前記のリストは限定的でないこと、他の保護基、例えばペプチドの化学において知られた保護基も使用できることを理解されたい。このような保護基のリストは仏国特許第2499995号に記載されている。

【0035】場合により行う保護基の除去反応は、上記仏国特許第2499995号に記載のように行われる。好ましい除去方法は、塩酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、亜鉛又はトリフルオルオル酢酸のような酸を使用する酸加水分解である。塩酸が好ましい。

【0036】場合により行う>C=NH基のケトン基への加水分解反応は、好ましくは、例えば塩酸水溶液のような酸を還流下に使用して行われる。>C=NH基のケトン基への加水分解を>C=S基を含有する分子について行うときは、この基も>C=O基に転化され得る。R'が有し得る遊離のOH基もSH基に転化され得る。

【0037】>C=O基の>C=S基への転化反応は、次式

【化41】



のいわゆるローエッソン試薬を使用して行われる。後者の試薬は、例えばフルカ社により販売されている製品であり、その使用は刊行物：Bull. Soc. Chim. Belg. 87, No 3, (1987) p. 229に記載されている。2個の>C=O官能基を2個の>C=S官能基に転化しようと望むときは、操作は過剰のロ

ーエッソン試薬の存在下に行われる。これは、また、>C=S官能基と>C=O官能基を含有する分子より出発してこの>C=O官能基を>C=S官能基に転化しようとするときも同様である。

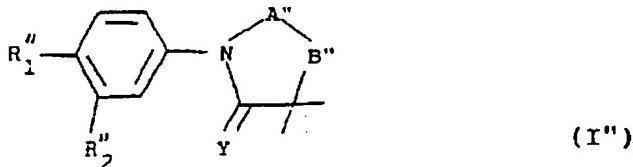
【0038】一方、2個の>C=O官能基を含有する分子より出発して1個のみの>C=S官能基を含有する化

50

合物を得ようとするときは、操作は不足量のローエッソン試薬の存在下に行われる。この場合には、一般に3種の化合物の混合物が得られ、2種の化合物のそれぞれは>C=O官能基及び>C=S官能基を含有し、他の化合物は2個の>C=S官能基を含有するものである。これらの化合物は、次いで、クロマトグラフィーのような通常の方法により分離することができる。

【0039】式(IV)、式(IVa)又は式(IV')の化合物に対する式Ha1-R''₃の反応体の作用は、水素化ナトリウム又はカリウムのような強塩基の存在下に行われる。操作は、t-ブチルアンモニウムのような第四アンモニウム塩の存在下に相移動反応により行うことができる。

【0040】R''₃が有し得る保護基は、例えば、R₃について前記したものの一つであってよい。保護基の除去反応は、前記したような条件で行われる。塩酸によってt-ブチルジメチルシリル基を除去する例を実験の部に*



(ここで、R''₁、R''₂及び-A''-B''-はR₁、R₂及び-A-B-について上で示した意味を有する。ただし、-A''-B''-が-CO-N(R''₃)-基（ここで、R''₃は水素原子又は多くとも7個の炭素原子を含む直鎖状若しくは分岐鎖状のアルキル基を表わす）を※

*示す。

【0041】R''₃が遊離のOH基を含有する式(I)の化合物の場合により行うエステル化反応は、通常の条件で行われる。例えば、酸又はその官能性誘導体、例えば無水酢酸のような酸無水物をピリジンのような塩基の存在下に使用することができる。R''₃がCOOH基を含有する式(I)の化合物の場合により行うエステル化又は塩形成反応は、当業者に知られた標準的な条件下で行われる。

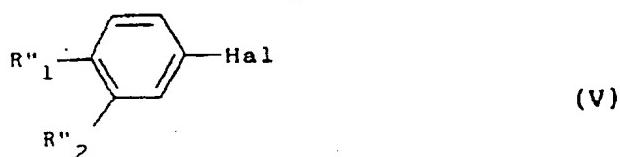
【0042】R''₃がCOOH基を含有する式(I)の化合物の場合により行うアミド化反応は、標準的な条件下で行われる。酸の官能性誘導体、例えば対称又は混成無水物に対しては第一又は第二アミンを使用することができる。

【0043】また、本発明の主題は、次式(I'')

【化42】

※表わし且つYが酸素原子を表わすときは、R''₃はシアノ基を表わすものとする)の製造法にあり、この方法は、次式(V)

【化43】



(ここで、R''₁及びR''₂は前記の意味を有し、Ha1はハロゲン原子を表わす)の化合物を次式(VI)★



(ここで、-A''-B''-及びYは前記の意味を有する)の化合物と反応させることからなり、反応は触媒の存在下に要すれば溶媒中で行われる。

【0044】式(V)の化合物に関する用語「Ha1」は好ましくは塩素原子を意味するが、臭素又は沃素原子も表わすことができる。触媒の作用は、おそらく、放出されるハロゲン化水素を捕捉し、しかして式(V)の化合物と式(VI)の化合物との縮合反応を容易にして

★【化44】

所望化合物を生成させるためであろう。

【0045】しかして、本発明の特定の主題は、触媒が純粋な又は酸化された形の金属或いは塩基である前記の製造法にある。使用される触媒は純粋な形の、金属酸化物の形の、又は金属塩の形の金属であってよい。また、触媒は塩基であってよい。使用する触媒が金属であるときは、この金属は銅又はニッケルであってよい。金属塩は、塩化物又は酢酸塩であってよい。触媒が塩基である

ときは、この塩基は、例えば苛性ソーダ又はカリであつてよく、所望ならばジメチルスルホキシドを反応媒体中に添加することができる。本発明のさらに特定の主題は、触媒が酸化第一銅、酸化第二銅、純粋な金属銅及び苛性ソーダ又はカリのような塩基のうちから選択される前記の製造法にある。触媒として使用される純粋な形の銅は、好ましくは粉末状である。特に本発明の主題は、触媒が酸化第二銅である前記の製造法にある。

【0046】使用される溶媒は好ましくは高沸点の溶媒、例えばフェニルオキシド、ジグリム、トリグリム及びジメチルスルホキシドのうちから選択されるが、例えばパラフィン又はワセリンのような高沸点の油も使用することができる。しかして、本発明の主題は、操作をフェニルオキシド、ジグリム、トリグリム又はジメチルスルホキシドのようなエーテル型の溶媒の存在下に行う前記の製造法にある。とくに本発明の主題は、使用する溶媒がフェニルオキシド又はトリグリムである製造法にある。

【0047】前記した所望化合物の製造法は、加圧下に又は大気圧下に、好ましくは高温で行うことができる。しかし、本発明の主題は、反応を100℃以上の温度で、好ましくは150℃以上の温度で行うことを特徴とする前記の製造法にある。さに詳しくは、本発明の主題は、反応を2時間以上行うことを特徴とする前記の製造法にある。さらに、本発明の特定の主題は、反応を酸化銅の存在下に、トリグリム中で、200℃以上の温度で、3時間以上行うことを特徴とする前記の製造法にある。

【0048】本発明の主題をなす式(I)の化合物は、有用な薬理学的性質を持っている。特に、それらは末梢受容体に対するアンドロゲンの作用を抑制することが観察された。実験の部に示す試験は、この抗アンドロゲン活性を例示する。この抗アンドロゲン活性の故に、本発明の化合物はある種の薬剤による去勢作用の恐れなく成人のために治療上使用することができる。

【0049】これらの性質は、本発明の化合物を前立腺の腺腫及び新形成の治療に並びに前立腺の良性肥大の治療に使用するための薬剤として有用ならしめるものである。また、これらの性質は、一般式(I)の化合物を、その細胞が特にアンドロゲン受容体を含有する良性又は悪性の腫瘍を治療するのに有用ならしめる。特に、胸部、脳、皮膚及び卵巣の癌のみならず、膀胱、リンパ系、腎臓、肝臓の癌が挙げられる。

【0050】また、本発明の一般式(I)の化合物は、多毛症、ざ瘡、脂漏、男性ホルモン性脱毛症、過多毛症又は粗毛症などの治療に使用することができる。従って、式(I)の化合物は、皮膚科において使用することができる。それらは単独でまたは組合せて使用することができる。特に、それらは、ざ瘡を治療するためにアゼライン酸の誘導体、フシド酸、エリトロマイシンのよう

な抗生物質と又はレチノイドの誘導体と組合せて、或いはざ瘡、脱毛症又は粗毛症を治療するために(5 α , 17 β) - 1, 1 -ジメチルエチル - 3 - オキソ - 4 - アザアンドロスター - 1 - エン - 17 - カルボキサミド(即ち、フィナステリド。Merck第11版)若しくはアザライン酸のような5 α -レダクターゼ阻害剤と又はアンドロゲン受容体の遮断剤と組合せて、或いは脱毛症を治療するためにミノキシルのような育毛刺激物質と組合せて使用することができる。

【0051】また、式(I)の化合物は獣医学の分野でも使用することができる。また、式(I)の化合物は、放射性物質の形で、アンドロゲン受容体の特異的標識物として診断学上使用することができる。放射性物質としては、例えば、トリチウム、炭素14又は沃素125で標識付けした化合物を使用することができる。

【0052】従って、本発明の主題は、式(I)の製薬上許容できる化合物からなる薬剤にある。特に本発明の主題は、化合物名が下記の通りの式(I)の化合物からなる薬剤にある。

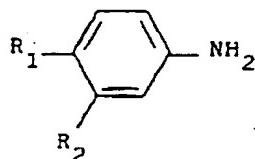
- 20 • 4 - (4, 4 -ジメチル - 3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 - イミダゾリジニル) - 2 - (トリフルオルメチル) ベンゾニトリル,
 • 4 - (4, 4 -ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - (4 - ヒドロキシブチル) - 1 - イミダゾリジニル) - 2 - (トリフルオルメチル) ベンゾニトリル,
 • 4 - (4, 4 -ジメチル - 3 - (4 - ヒドロキシブチル) - 5 - オキソ - 2 - チオキソ - 1 - イミダゾリジニル) - 2 - (トリフルオルメチル) ベンゾニトリル,
 • 3 - (4 - シアノ - 3 - (トリフルオルメチル) フェニル) - 5, 5 -ジメチル - 2, 4 -ジオキソ - 1 - イミダゾリジンブタン酸。

【0053】薬剤は、非経口的に、経口的に、系舌的に、直腸経路で又は局所経路で投与することができる。また本発明の主題は、一般式(I)の薬剤の少なくとも1種を活性成分として含有することを特徴とする製薬組成物にある。これらの製薬組成物は、固体でも液体でもよく、人の医薬として慣用されている製剤形状で、例えば溶液又は注射用懸濁液、無味の若しくは糖衣錠剤、カプセル、顆粒、シロップ、座薬、軟膏、クリーム、ローションの剤形で提供できる。これらは、通常の方法により製造される。活性成分は、これらの製薬組成物に通常使用される補助剤、例えば水性若しくは非水性のビヒクル、タルク、アラビアゴム、ラクトース、でんぶん、ステアリン酸マグネシウム、ココアバター、動物性若しくは植物性の脂肪物質、パラフィン誘導体、グリコール類、各種の湿潤、分散若しくは乳化剤、保存剤と配合することができる。通常の薬用量は、使用化合物、治療患者及び疾病によって変わるが、例えば成人について経口投与で1日当たり10~500mgであつてよい。

【0054】本発明の製造法の開始時に使用される式

25

(II) の化合物は、次式 (A)



26

* * 【化45】

(A)

の相当するアミンに、Xが酸素原子を表わすときはホスゲンを、またXが硫黄原子を表わすときはチオホスゲンを作用させることにより得ることができる。このような製造例を後記の実験の部に示す。また、この種の化合物は仏国特許第2329276号に記載されている。式(A)のアミンは、ヨーロッパ特許第0002892号又は仏国特許第2142804号に記載されている。

【0055】式(III) 又は式(III')の化合物は既知であるか、又は刊行物: J. Am. Chem. Soc. (1953) 75, 4841に記載の方法により相当するシアヒドリンから製造することができる。R'が水素原子と異なる式(III)の化合物は、式(IV)の化合物に対するR' - Ha 1の作用について前記した条件下で2-シアノ-2-アミノプロパンにR' - Ha 1を作用させることにより得ることができる。この種の製造例は文献: ジレック他; Collect. Czech. Chem. Comm. 54 (8), 2248 (1989)に記載されている。式(IV')の化合物は、仏国特許第2329276号に記載されている。

【0056】式(I)の化合物の製造法における式(V)及び式(VI)の化合物は、既知であり、市販されているか、又は当業者に知られた方法により製造することができる。

式(VI)の化合物の製造は、下記の刊行物

・Zhur. Preklad. Khim. 28, 967-75 (1955) (C. A. 50, 4881a, 1956)

※・Tetrahedron 43, 1753 (1987)

・J. Org. Chem. 52, 2407 (1987)

10 10 ·Zh. Org. Khim. 21, 2006 (1985)

・J. Fluor. Chem. 17, 345 (1981)

又は下記の特許

・獨国特許第637318号 (1935)

・ヨーロッパ特許第0130875号

・特開昭56-121524号

に記載されている。式(VI)の化合物は、ヒダントインの誘導体であって、広く使用されており、例えば下記の文献に記載されている。

・J. Pharm. Pharmacol. 67, Vol. 19 (4), 209-16 (1967)

・Khim. Farm. Zh. 67, Vol. 1 (5), 51-2

・獨国特許第2217914号

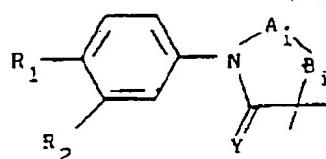
・ヨーロッパ特許第0091596号

J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 219-21 (1974)。

【0057】また、本発明の主題は、新規な工業用化合物としての、特に、一版式(I)の化合物を製造するための中間体として使用できる新規な工業用化合物としての次式(IVi)

【化46】

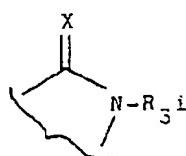
※



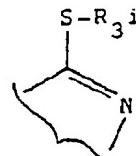
(IVi)

(ここで、R₁、R₂ 及びYは前記の意味を有し、基-A_i-B_i-が次式

★



及び



★【化47】

(ここで、Xは酸素又は硫黄原子を表わし、R_{3i}は反応性保護基を含有するR₃の意味のうちから選択される)

の基のうちから選択される)の化合物にある。保護された反応性官能基のうちでは、ヒドロキシ及びアミノ官

27

能基が挙げられる。これらの官能基はR₃置換基について上で示したように保護することができる。

【0058】

【実施例】下記の実施例は本発明を例示するためのものであって、これを何ら制限するものではない。

【0059】例1：4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(4-ヒドロキシブチル)-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

a) 総合

600mgの4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル(ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例8に記載のように得た)を5ccのジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液を、104mgの水素化ナトリウムを0.8ccのジメチルホルムアミドに加えてなる懸濁液に、温度を20℃以下に保持しながら、添加する。10分間攪拌した後、445mgの4-クロル-t-ブチルジメチルシリルエーテルと300mgの汎化ナトリウムを添加する。生じた混合物を50℃に16時間加熱し、次いで周囲温度に攪拌し、87mgの水素化ナトリウムを添加し、次いでさらに400mgの塩素化エーテル及び267mgの水素化ナトリウムを添加し、全体をさらに1時間加熱する。周囲温度に戻し、600mgの磷酸モノカリウムを含有する60ccの水中に注ぐ。エーテルで抽出し、有機相を水洗し、溶媒を蒸発させる。残留物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤：塩化メチレンーアセトン99-1)、526mgの生成物を集めた。これはそのまま次の工程に使用する。

b) 解裂

上で得た化合物を5ccのメタノール及び1.5ccの2N塩酸と混合する。周囲温度で40分間攪拌し、混合物を30ccの水に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、有機相を水洗し、乾燥し、溶媒を蒸発させる。残留物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤：塩化メチレンーアセトン99-1)した後、Rf=0.15の画分を回収し、イソプロピルエーテルで再結晶した後、307mgの所期化合物を得た。Mp=102-103℃。

分析：C₁₇H₁₈F₃N₃O₃=369.35

計算：C%55.28 H%4.91 F%15.43 N%11.38

実測：C%55.2 H%4.9 F%15.3 N%11.1

IRスペクトル(CHCl₃)

OH: 3628 cm⁻¹

C≡N: 2236 cm⁻¹

C=O: 1778-1724 cm⁻¹

芳香族：1615-1575-1505 cm⁻¹

例1の開始時で使用した4-クロル-t-ブチルジメチルシリルエーテルの製造

9.9ccの4-クロル-1-ブタノールと24.3g 50

28

のイミダゾールを50ccのテトラヒドロフラン中で攪拌混合する。2.82gの塩化t-ブチルじめちるシリルを20ccのテトラヒドロフランに溶解してなる溶液を20℃以下の温度で滴下し、全体を周囲温度で18時間攪拌し、次いで分離し、テトラヒドロフランですすぎ、溶媒を減圧下に除去する。残留物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤：シクロヘキサン-酢酸エチル95-5)、17.5gの所期化合物を集めた。

【0060】例2：3-(4-シアノ-3-(トリフルオルメチル)フェニル-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジン酢酸(1,1-ジメチル)エチル

ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例8に記載のように得た450mgの化合物を4ccのジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液を、78mgの50%油中水素化ナトリウムと0.5ccのジメチルホルムアミドとの懸濁液に添加する。15分間攪拌し、次いで30℃を超えないようにして0.22ccのプロム酢酸t-ブチルをゆっくりと添加する。16時間攪拌し続け、混合物を50gの水-氷混合物(1-1)中に注ぎ、0.5gの磷酸モノカリウムを添加し、エーテルで抽出する。有機相を水洗し、乾燥し、蒸発乾固させ、1.1gの粗生成物を集めた。これをシリカでクロマトグラフィーする(溶離剤：塩化メチレンーアセトン99-1)。425mgの所期化合物を得た。Mp=122-123℃。Rf=0.28(溶離剤：塩化メチレンーアセトン99-1)。

IRスペクトル(CHCl₃)

C=O: 1788-1729 cm⁻¹(ヒダントイン)、1745 cm⁻¹(エステル)

C≡N: 2235 cm⁻¹

芳香族：1615-1505 cm⁻¹

UVスペクトル(EtOH)

Max: 258 nm, ε=16100

Inf 1: 277 nm, ε=6000

Inf 1: 285 nm, ε=3000

【0061】例3：3-(4-シアノ-3-(トリフルオルメチル)フェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジン酢酸シクロプロピル

ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例9に記載のように得た355mgの化合物、49mgの4-ジメチルアミノビリジン、130mgのシクロペンタノールを6.5ccの塩化メチレン中に含有する溶液を-10℃に冷却し、次いで226mgのジシクロヘキシルカルボジイミドを2ccの塩化メチレンに溶解してなる溶液を添加する。生じた混合物を周囲温度に戻し、25分間攪拌し、2時間加熱還流し、周囲温度に戻し、ろ過し、溶媒を蒸発させる。残留物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤：塩化メチレンーアセトン99-1)し、281mgの所期化合物を得た。

29

$R_f = 0.25$ (溶離剤: 塩化メチレンーアセトン 99
-1)。

IRスペクトル (CHCl₃)

C=O : 1786 - 1729 cm⁻¹ (ヒダントイン),
1748 cm⁻¹ (エステル)

C≡N : 2235 cm⁻¹

芳香族: 1615 - 1602 - 1576 - 1505 cm⁻¹

UVスペクトル (EtOH)Max : 258 nm, $\epsilon = 16800$ Inf 1 : 276 nm, $\epsilon = 5800$ Inf 1 : 286 nm, $\epsilon = 3000$

【0062】例4: 3-(4-シアノ-3-(トリフルオルメチル)フェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジンブタン酸エチル

ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例8に記載のように得た化合物と4-ブロム酪酸エチルから出発して、例2におけるように操作を行う。所期化合物を得た。Mp = 66 - 67°C。

$R_f = 0.16$ (溶離剤: 塩化メチレンーアセトン 99
-1)。

IRスペクトル (CHCl₃)C=O : 1770 - 1726 cm⁻¹C≡N : 2235 cm⁻¹芳香族: 1615 - 1576 - 1505 cm⁻¹UVスペクトル (EtOH)Max : 260 nm, $\epsilon = 15500$ Inf 1 : 277 nm, $\epsilon = 7000$ Inf 1 : 286 nm, $\epsilon = 3600$

【0063】例5: 3-(4-シアノ-3-(トリフルオルメチル)フェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジンブタン酸

例4で得た1gの化合物を20ccのメタノールに溶解してなる溶液を3ccの2N苛性ソーダ溶液の存在下に周囲温度で3時間攪拌する。混合物を20ccの水中に注ぎ、7ccの1N塩酸を使用してpH=1まで酸性化し、エーテルで抽出し、抽出物を水洗し、乾燥し、溶媒を減圧下に除去する。863mgの粗生成物(Mp = 179 - 180°C)を得た、これをシリカでクロマトグラフィーする(溶離剤: 塩化メチレンーメタノール 9.2. 5 - 7. 5)。イソプロバノールで再結晶した後、614mgの所期化合物を回収した。Mp = 184 - 185°C。

$R_f = 0.25$ (溶離剤: 塩化メチレンーメタノール 9.2. 5 - 7. 5)。

IRスペクトル (ヌジョール)

C=O : 1770 - 1753 - 1735 - 1712 - 1

690 - 1645 cm⁻¹C≡N : 2230 cm⁻¹芳香族: 1613 - 1587 - 1533 - 1502 cm⁻¹

-1

30

【0064】例6: 3-(4-シアノ-3-(トリフルオルメチル)フェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジンブタン酸 (1,1-ジメチル)エチル

例5で得た化合物をジシクロヘキシルカルボジイミド及びジメチルアミノビリジンの存在下にt-ブタノールを使用して、例3に記載のようにエステル化することにより所期化合物を得た。Mp = 96 - 97°C。

10 $R_f = 0.32$ (溶離剤: 塩化メチレンーアセトン 98
-2)。

IRスペクトル (CHCl₃)C=O : 1779 - 1725 cm⁻¹C≡N : 2235 cm⁻¹芳香族: 1616 - 1576 - 1505 cm⁻¹UVスペクトル (EtOH)Max : 261 nm, $\epsilon = 15600$ Inf 1 : 276 nm, $\epsilon = 7800$ Inf 1 : 286 nm, $\epsilon = 3700$

【0065】例7: 3-(4-シアノ-3-(トリフルオルメチル)フェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジンブタン酸シクロペンチル

シクロペンタノールを使用して例6におけるように操作を行って、所期化合物を得た。Mp = 85 - 86°C。

$R_f = 0.33$ (溶離剤: 塩化メチレンーアセトン 98
-2)。

IRスペクトル (CHCl₃)C=O : 1779 - 1728 cm⁻¹C≡N : 2236 cm⁻¹芳香族: 1616 - 1578 - 1505 cm⁻¹UVスペクトル (EtOH)Max : 261 nm, $\epsilon = 16000$ Inf 1 : 277 nm, $\epsilon = 7600$ Inf 1 : 286 nm, $\epsilon = 3700$

【0066】例8: 4-(4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(2-(4-フルオルフェニル)チオ)エチル)-1-イミダゾリジニル-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

a) フェノラートの形成

0.16ccの4-フルオルチオフェノールを1.6ccのジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液を、80mgの水素化ナトリウムを0.5ccのジメチルホルムアミドに加えてなる懸濁液に28°C以下の温度で添加し、溶液を10分間攪拌し続ける。

b) 置換

548mgの4-[4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(2-クロルエチル)-1-イミダゾリジニル]-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル(ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例50に記載のように得た)を4ccのジメチルホルムアミドに溶

31

解したなる溶液を上記工程 a) で得た溶液に添加し、全体を2時間攪拌し、0.5gの磷酸モノカリウムを含有する50ccの水中に注ぎ、エーテルで抽出する。有機相を水洗し、乾燥し、溶媒を蒸発させる。残留物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン-酢酸エチル75-25)した後、570mgの所期化合物を得た。Mp=93-94℃。

Rf=0.29(溶離剤:シクロヘキサン-酢酸エチル75-25)。

IRスペクトル(CHCl₃)C=O: 1780-1726 cm⁻¹C≡N: 2238 cm⁻¹芳香族: 1616-1579-1506 cm⁻¹(フルオルフェニル)チオ: 1591-1492 cm⁻¹UVスペクトル(EtOH)

Max: 254 nm, ε=18600

Inf1: 277 nm, ε=7500

Inf1: 286 nm, ε=4200

【0067】例9: 4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(2-(4-フルオルフェニル)スルホニル)エチル)-1-イミダゾリジニル-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

1.21gのm-クロロ過安息香酸を24ccの塩化メチレンに溶解してなる溶液を、222mgの例8で得た化合物を4.4ccの塩化メチレンに溶解してなる溶液中に29℃以下の温度で滴下する。30分間攪拌した後、混合物を30ccのチオ硫酸ナトリウム溶液(0.5M/1)中に注ぎ、10分間攪拌し、次いでデカンテーションし、塩化メチレンで抽出する。有機相を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、次いで水洗し、乾燥し、溶媒を蒸発させる。残留物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン-酢酸エチル1-1)した後、220mgの生成物を得た。これをイソプロパノールから結晶化する。196mgの所期化合物を回収した。Mp=155-156℃。

Rf=0.22(溶離剤:酢酸エチル-シクロヘキサン1-1)。

IRスペクトル(CHCl₃)C=O: 1783-1727 cm⁻¹C≡N: 2236 cm⁻¹芳香族: 1615-1593-1505-1497 cm⁻¹SO₂: 1314-1150 cm⁻¹UVスペクトル(EtOH)

Max: 258 nm, ε=16700

Inf1: 286 nm

【0068】例10: 4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(2-(4-フルオルフェニル)スルフィニル)エチル)-1-イミダゾリジニル-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

32

225mgの例8で得た化合物を15ccのメタノールに溶解してなる溶液を5ccのメタ過沃素酸ナトリウム水溶液(0.1M/1)の存在下に周囲温度で30分間攪拌する。得られた懸濁液を40℃に1時間加熱し、10ccのメタノールと5ccの酸化用溶液を添加する。メタノールを蒸発させ、10ccの塩化ナトリウム飽和溶液を添加し、酢酸エチルで抽出する。有機相を塩水で洗浄し、乾燥し、溶媒を蒸発させる。残留物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤:塩化メチレン-アセトン9-1)した後、205mgの生成物を得た。これをイソプロパノールから結晶化し、180mgの所期化合物を回収した。Mp=145-146℃。

Rf=0.10(溶離剤:塩化メチレン-アセトン9-1)。

IRスペクトル(CHCl₃)C=O: 1782-1727 cm⁻¹C≡N: 2236 cm⁻¹芳香族: 1615-1592-1505-1493 cm⁻¹UVスペクトル(EtOH)

Max: 258 nm, ε=17600

Inf1: 285 nm

【0069】4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル(ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例8に記載のように得た)と適当な反応剤を使用して上記の実施例に記載のように操作を行うことにより、下記の例の化合物を製造した。

例11: 4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(3-メトキシフェニル)メチル)-1-イミダゾリジニル-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

Mp=88-89℃。

Rf=0.21(溶離剤:シクロヘキサン-酢酸エチル7-3)。

IRスペクトル(CHCl₃)C=O: 1779-1724 cm⁻¹C≡N: 2238 cm⁻¹芳香族: 1614-1602-1588-1575-1504-1491 cm⁻¹UVスペクトル(EtOH)

Max: 260 nm, ε=16800

Inf1: 210 nm, ε=28500

Inf1: 280 nm, ε=8900

例12: 4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(2-(4-モルホリニル)エチル)-1-イミダゾリジニル-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

Rf=0.20(溶離剤:塩化メチレン-アセトン70-30)。

33

IRスペクトル (CHCl₃)
C=O : 1779-1725 cm⁻¹
C≡N : 2235 cm⁻¹
芳香族 : 1616-1576-1505 cm⁻¹
モルホリニル : 1117 cm⁻¹

UVスペクトル (EtOH)
Max : 261 nm, ε = 14000
Inf1 : 277 nm, ε = 6900
Inf1 : 286 nm, ε = 3600

【0070】例13 : 4-(4,4-ジメチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-5-イミノ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

a) イソチオシアネートの製造

22ccの蒸留水と1ccのチオホスゲンとの溶液に2.23gの1-トリフルオルメチル-4-アミノベンゾニトリル(ヨーロッパ特許第0002892号に従って製造)をゆっくりと添加し、全体を1時間攪拌し、クロロホルムで抽出し、抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固し、3gの生成物を得た。これはイミンを得るためそのまま次の工程に使用する。

b) イミンの製造

5gの上で製造したイソチオシアネートを1.5ccのトリエチルアミンの存在下に37ccのテトラヒドロフランと混合し、2.8gの2-[2-ヒドロキシエチル]アミノ]-2-メチルプロパンニトリル(ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例22に示した製造例に記載のように得た)を10ccのテトラヒドロフランに溶解してなる溶液を1回で添加する。温度は即座に34℃に上昇する。生じた混合物を1時間攪拌しながら周囲温度に戻し、溶媒を蒸発させ、残留物をシリカでクロマトグラフィーする(溶離剤:塩化メチレン-メタノール7-3)。5.87gの所期化合物を得た。Mp = 181℃(イソプロパノールから結晶化した後)。

【0071】例14 : 4-(4,4-ジメチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

例13で製造した4.6gの化合物を65ccのメタノール中で10ccの2N塩酸の存在下に1時間加熱還流する。混合物を周囲温度に冷却し、300ccの氷冷水中に注ぐ。酢酸エチルで抽出し、有機相を塩水で洗浄し、乾燥し、溶媒を蒸発させる。残留物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤:酢酸エチル-シクロヘキサン1-1)し、Rf = 0.14の画分を集め、塩化メチレンとシクロヘキサンから結晶化した後、4.37gの所期化合物を得た。Mp = 130℃。

分析: C₁₆H₁₄F₃N₃O₂S = 357.36

計算: C%50.42 H%3.95 F%15.95 N%11.76 S%8.97

実測: C%50.3 H%3.9 F%15.9 N%11.6 S%8.9

34

IRスペクトル (CHCl₃)
OH : 3626 cm⁻¹
C≡N : 2236 cm⁻¹
C=O : 1763 cm⁻¹
芳香族 : 1615-1578-1504 cm⁻¹

【0072】例15 : 4-(4,4-ジメチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-5-イミノ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)-5-³H-ベンゾニトリル

a) トリチウム化ベンゾニトリルの製造

15mgの2-トリフルオルメチル-4-アミノ-5-ブロムベンゾニトリルを6.5μlのトリエチルアミンと2mgのパラジウム担持活性炭の存在下に200μlの酢酸エチルと混合し、次いでトリチウム(1.42バル)を導入する。次いでろ過し、酢酸エチルですすぎ、周囲温度で蒸発乾固させた後、約66.6G.Bq(1.8Ci)の生成物を得た。

b) トリチウム化イソチオシアネートの製造

150μlの水中で上で得た生成物に150μlのチオホスゲンの10%クロロホルム溶液を添加し、周囲温度で45分間攪拌する。0.5mlの水と1mlのクロロホルムで希釈し、次いでクロロホルムで抽出し、溶媒を減圧下に蒸発させ、残留物をトルエンで溶解し、50.7G.Bq(1.37Ci)の所期化合物を得た。これは-80℃に保持する。

c) トリチウム化アミンの製造

上記混合物からトルエンを減圧下に除去してから、1%のトリエチルアミンを含む130μlのテトラヒドロフランを添加し、13μlの2-[2-ヒドロキシエチル]アミノ]-2-メチルプロパンニトリル(ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例22に示したように製造)を添加し、次いで1%のトリエチルアミンを含む130μlのテトラヒドロフランをさらに添加する。全混合物を周囲温度で30分間攪拌し、溶媒を減圧下に除去する。

例15の開始時に使用した2-トリフルオルメチル-4-アミノ-5-ブロムベンゾニトリルの製造

2-トリフルオルメチル-4-アミノベンゾニトリル(ヨーロッパ特許第0002892号に従って製造)

40 (5モル)を25ccのメタノールに溶解してなる溶液を0℃に冷却し、臭素(5.2モル)を添加する。混合物を周囲温度に戻し、3時間攪拌し、トリエチルアミンを使用してアルカリ性にし、次いでチオ硫酸ナトリウム水溶液を添加する。溶媒を除去し、クロロホルムで抽出し、有機相を水洗し、溶媒を蒸発させて生成物を得た。これはそのまま次の工程に使用する。

IRスペクトル (CHCl₃)

NH₂ : 3612-3408 cm⁻¹

C≡N : 2230 cm⁻¹

50 芳香族 : 1621-1556-1506 cm⁻¹

35

【0073】例16：4-(4,4-ジメチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)-5-³H-ベンゾニトリル

上記の例で得た化合物を180μlの水中で100℃に加熱し、60μlの2N塩酸を添加する。混合物を5分間加熱還流し、次いで約600mgの水を添加し、酢酸エチルで抽出し、抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し、3.4.7G. Bq (937mCi) の生成物を得た。シリカでクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン-酢酸エチル60-40)した後、1.9G. Bq (513mCi) の所期生成物を得た。

【0074】例17：4-(4,4-ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)-5-イミノ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

例13のa)に示したように製造した2gのイソチオシアネートと1.2gの適当なアミノニトリルから出発して、ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例2に示したように操作を行って、1.70gの所期化合物を得た。

Rf = 0.25 (溶離剤: 塩化メチレン-アセトン65-35)。

IRスペクトル (CHCl₃)

OH : 3630 cm⁻¹

=NH : 3314-1676 cm⁻¹

C≡N : 2235 cm⁻¹

芳香族 : 1614-1548-1481 cm⁻¹

【0075】例18：4-(4,4-ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

例17で得た240mgの化合物より出発して、例14に記載のように操作を行い、226mgの所期化合物を得た。Mp=149-150℃。

Rf = 0.32 (溶離剤: 塩化メチレン-アセトン75-25)。

IRスペクトル (CHCl₃)

OH : 3626 cm⁻¹

C=O : 1763 cm⁻¹

C≡N : 2236 cm⁻¹

芳香族 : 1615-1580-1504-1483 cm⁻¹

【0076】例19：4-(4,4-ジメチル-3-(4-ヒドロキシプロピル)-5-イミノ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

2gのイソチオシアネートと1.38gの適当なアミノニトリルから出発して、ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例2に示したように操作を行って、50-1)。

36

2.08gの所期化合物を得た。

Rf = 0.25 (溶離剤: 塩化メチレン-アセトン65-35)。

IRスペクトル (CHCl₃)

OH : 3630 cm⁻¹

=NH : 3314-1675 cm⁻¹

C≡N : 2235 cm⁻¹

芳香族 : 1614-1577-1504 cm⁻¹

【0077】例20：4-(4,4-ジメチル-3-(4-ヒドロキシプロピル)-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

例19で得た300mgの化合物より出発して、例14に記載のように操作を行い、236mgの所期化合物を得た。Mp=78-79℃。

Rf = 0.31 (溶離剤: 塩化メチレン-アセトン75-25)。

IRスペクトル (CHCl₃)

OH : 3624 cm⁻¹

C=O : 1762 cm⁻¹

C≡N : 2237 cm⁻¹

芳香族 : 1615-1580-1504 cm⁻¹

UVスペクトル (EtOH)

Max : 232 nm, ε = 19500

Max : 254 nm, ε = 24000

Infr : 266 nm

【0078】例21：4-(4,4-ジメチル-3-(2-メトキシエチル)-5-イミノ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

2.5gのイソチオシアネートと1.56gの適当なアミノニトリルから出発して、ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例22に示したように操作を行つて、2.36gの所期化合物を得た。

Rf = 0.23 (溶離剤: 塩化メチレン-アセトン92.5-7.5)。

IRスペクトル (CHCl₃)

=NH : 3314 cm⁻¹

C≡N : 2236 cm⁻¹

芳香族 : 1614-1578-1504 cm⁻¹

C=N : 1675 cm⁻¹

【0079】例22：4-(4,4-ジメチル-3-(2-メトキシエチル)-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

例21で得た化合物より出発して、例14に記載のように操作を行い、所期化合物を得た。Mp=98-99℃。

Rf = 0.32 (溶離剤: 塩化メチレン-アセトン99

37

IRスペクトル (CHCl₃)C=O : 1757 cm⁻¹C≡N : 2236 cm⁻¹芳香族 : 1615-1580-1504 cm⁻¹UVスペクトル (EtOH)

Max : 232 nm, ε = 18200

Max : 254 nm, ε = 22400

Inf 1 : 265 nm

【0080】例23 : 4-(4,4-ジメチル-3-

(1-メチルエチル)-5-イミノ-2-チオキソ-1-

-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベ

ンゾニトリル

2.5 g のイソチオシアネットと 1.32 g の適当なアミノニトリルから出発して、ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例22に示したように操作を行つて、880 mg の所期化合物を得た。

Rf = 0.20 (溶離剤: 塩化メチレン-アセトン 96-4)。

IRスペクトル (CHCl₃)=NH : 3310-1675 cm⁻¹C≡N : 2236 cm⁻¹芳香族 : 1614-1580-1504 cm⁻¹

【0081】例24 : 4-(4,4-ジメチル-3-(1-メチルエチル)-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

例23で得た880 mg の化合物と35 ccの6N塩酸より出発して、例14に記載のように操作を行い、クロロホルムで抽出した後、744 mg の所期化合物を得た。Mp = 203-204°C。

Rf = 0.45 (溶離剤: シクロヘキサン-酢酸エチル 1-1)。

IRスペクトル (CHCl₃)OH : 3626 cm⁻¹C=O : 1753 cm⁻¹C≡N : 2232 cm⁻¹芳香族 : 1615-1580-1504 cm⁻¹UVスペクトル (EtOH)

Max : 232 nm, ε = 18900

Max : 235 nm, ε = 22500

Inf 1 : 273 nm

【0082】例25 : 3-(3,4-ジクロルフェニル)-5,5-ジメチル-1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-イミノ-2-イミダゾリジンチオン

2.4 g の3,4-ジクロルフェニルイソシアネットと1.6 g の適当なアミノニトリルから出発して、ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例51に示したように操作を行う。シリカでクロマトグラフィー(溶離剤: 塩化メチレン-アセトン 6-4) した後、2.16 g の所期化合物を得た。

38

Rf = 0.25

IRスペクトル (CHCl₃)OH : 3630 cm⁻¹+会合C=NH : 3294-1676 cm⁻¹ (F)芳香族 : 1595-1569-1482 cm⁻¹

【0083】例26 : 3-(3,4-ジクロルフェニル)-5,5-ジメチル-1-(3-ヒドロキシプロピル)-2-チオキソ-4-イミダゾリジノン

例25で得た0.88 g の化合物と35 ccの6N塩酸より出発して、ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例52に示したように操作を行う。クロロホルムで抽出した後、0.79 g の所期化合物を得た。Mp = 202-203°C。

IRスペクトル (CHCl₃)C=O : 1753 cm⁻¹C≡N : 2232 cm⁻¹芳香族 : 1615-1580-1504 cm⁻¹UVスペクトル (EtOH)

Max : 232 nm, ε = 18900

20 Max : 235 nm, ε = 22500

Inf 1 : 273 nm

【0084】例27 : 4-(4,4-ジメチル-3-(4-ヒドロキシプロピル)-5-イミノ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)(5-³H)ベンゾニトリルa) 4-アミノ-2-(トリフルオルメチル)(5-³H)ベンゾニトリル

1.6 mg の2-トリフルオルメチル-4-アミノ-5-プロムベンゾニトリル、2 mg のパラジウム担持活性炭、200 μl の酢酸エチル及び6.5 μl のトリエチルアミンを-180°C に冷却し、不活性雰囲気下に混合し、次いで混合物をトリチウム雰囲気下に放置し、20°C にもたらし、次いで圧力を1.68 バールにする。吸収が完了する(P = 0.42 バール)まで攪拌し、次いで-180°C に冷却し、過剰のトリチウムを回収し、20°C にもたらし、次いでろ過し、ろ液を酢酸エチルで洗浄し、40°C で減圧下に濃縮する。6.8 G. Bq の所期化合物を得た。

b) 4-チオイソシアナト-2-(トリフルオルメチル)(5-³H)ベンゾニトリル

上で製造した3.4 G. Bq のトリチウム化アミノ誘導体、1.50 μl の脱塩水及び1.50 μl のチオホスゲンの10%クロロホルム溶液をアルゴン雰囲気下に混合する。混合物を20°C で45分間攪拌し、デカンテーションし、クロロホルムで再抽出し、抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下に濃縮する。得られたチオイソシアナトはそのまま次の工程に使用する。

c) 4-(4,4-ジメチル-3-(4-ヒドロキシプロピル)-5-イミノ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)(5-³H)ベン

50

ゾニトリル

上記工程b)で製造したチオイソシアネート、1%のトリエチルアミンを含む $350\mu l$ のテトラヒドロフラン及び $20\mu l$ の下記のように製造されるプロパノニトリルをアルゴン雰囲気下に混合する。20°Cで2時間攪拌し、次いで20°Cで減圧下に濃縮する。得られたイミンはそのまま次の反応に使用する。

工程c)で使用した2-(4-ヒドロキシブチルアミノ)-2-メチルプロパノニトリルの製造

$550\mu l$ のアセトンシアンヒドリンと $500\mu l$ の4-アミノ-1-ブタノールを混合し、混合物を20°Cで16時間攪拌する。このようにして得られた化合物はそのまま次の工程に使用する。

【0085】例28: 4-(4-ジメチル-3-(4-ヒドロキシブチル)-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)($5-\text{H}$)ベンゾニトリル

例27で製造したイミンに $200\mu l$ の2N塩酸を添加し、混合物を5時間還流させ、20°Cに戻し、1ccの水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、抽出物を水洗し、減圧下に濃縮する。粗生成物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン-酢酸エチル6-4)することにより精製する。2.8G. Bqの所期化合物を得た。

【0086】例29: 4-(4-ジメチル-3-(4-ヒドロキシブチル)-5-イミノ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾ(14C)ニトリル

a) 4-アミノ-2-(トリフルオルメチル)ベンゾ(14C)ニトリル
 377mg のシアノ化第一銅 14C (9G. Bq)と 0732g の4-ブロム-3-(トリフルオルメチル)ベンゼンアミンを 8cc のジメチルホルムアミド中で窒素雰囲気下に混合する。混合物を4時間加熱還流し、次いで0°Cに冷却し、20ccのアセトンで希釈し、不溶性部分をろ過する。ろ液を70°Cで減圧下に濃縮する。残留物を塩化メチレンで溶解し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮する。得られたベンゾニトリル(14C)をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤:塩化メチレン-シクロヘキサン70-30)することにより精製する。0.558gの6.62G. Bqの所期化合物を得た。

b) 4-チオイソシアナト-2-(トリフルオルメチル)ベンゾ(14C)ニトリル

工程a)で製造した 189mg のベンゾニトリル(14C)、 2.7cc の水及び $85\mu l$ のチオホスゲンを窒素雰囲気下に混合する。混合物を5分間激しく攪拌し、 $30\mu l$ のチオホスゲンを添加し、20°Cで1時間攪拌し続け、次いでクロロホルムで抽出し、抽出物を水洗し、乾燥し、減圧下に濃縮する。得られたチオイソシアネートはそのまま次の工程に使用する。

c) 4-(4-ジメチル-3-(4-ヒドロキシブチル)-5-イミノ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾ(14C)ニトリル

2cc のテトラヒドロフラン、下記のように製造されるプロパノニトリルを 1.5cc の塩化メチレンに溶解してなる溶液及び $150\mu l$ のトリエチルアミンを窒素雰囲気下に上記工程b)で得たチオイソシアネートに添加する。混合物を30分間加熱還流し、減圧下に濃縮する。得られたイミンはそのまま次の反応に使用する。

工程c)で使用した2-(4-ヒドロキシブチルアミノ)-2-メチルプロパノニトリルの製造

$220\mu l$ のアセトンシアンヒドリンと $200\mu l$ の4-アミノ-1-ブタノールを混合し、混合物を20°Cで16時間攪拌し、 2cc の塩化メチレンで希釈し、乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下に濃縮する。このようにして得られたプロパノニトリルはそのまま次の工程に使用する。

【0087】例30: 4-(4-ジメチル-3-(4-ヒドロキシブチル)-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾ(14C)ニトリル

例29で得たイミンに 6cc のメタノール及び 1.6cc の2N塩酸を添加する。混合物を45分間還流させ、20°Cに冷却し、 10cc の水で希釈し、塩化メチレンで抽出し、抽出物を水洗し、減圧下に濃縮する。粗生成物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤:エーテル-アセトニトリル-シクロヘキサン50-15-35)することにより精製する。328mgの所期化合物を得た。

【0088】例31: 4-(4-ジメチル-3-(4-ヒドロキシブチル)-5-イミノ-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)($5-\text{H}$)ベンゾニトリル

a) 4-アミノ-2-(トリフルオルメチル)($5-\text{H}$)ベンゾニトリル
 16mg の4-アミノ-5-ブロム-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル、 2mg のパラジウム担持活性炭、 $200\mu l$ の酢酸エチル及び $6.5\mu l$ のトリエチルアミンを使用して例27の工程a)におけるように操作を行う。6.8G. Bqの所期化合物を得た。

b) 4-イソシアナト-2-(トリフルオルメチル)($5-\text{H}$)ベンゾニトリル

上で製造した 34G. Bq のトリチウム化アミノ誘導体及び $100\mu l$ の20%ホスゲンのトルエン溶液をアルゴン雰囲気下に混合する。混合物を80°Cに1時間もたらし、さらに $100\mu l$ のホスゲンを添加し、全体を80°Cに1時間加熱し、この操作をさらに1回反復し、次いで20°Cで減圧下に濃縮する。得られたイソシアネートはそのまま次の工程に使用する。

41

c) 4-(4,4-ジメチル-3-(4-ヒドロキシブチル)-5-イミノ-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル) (5-³H) ベンゾニトリル

工程b) で得られたイソシアネートに200μlの塩化メチレン、50μlのプロパノニトリル塩化メチレン溶液(下記のように製造)及び20μlのトリエチルアミンをアルゴン雰囲気下に添加する。混合物を30分間攪拌し、さらに50μlのプロパノニトリル溶液を添加し、30分間攪拌し、次いで20℃で減圧下に濃縮する。得られたイミンはそのまま次の反応に使用する。

工程c) で使用した2-(4-ヒドロキシブチルアミノ)-2-メチルプロパノニトリルの製造

220μlのアセトンシアンヒドリンと200μlの4-アミノ-1-ブタノールを混合し、混合物を20℃で16時間攪拌し、3ccの塩化メチレンで希釈し、硫酸マグネシウムで乾燥する。このようにして得られデカンテーションされた溶液はそのまま次の工程に使用する。

【0089】例32: 4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(4-ヒドロキシブチル)-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル) (5-³H) ベンゾニトリル

例31で得たイミンに200μlのメタノールと50μlの2N塩酸を添加し、混合物を45分間還流させ、20℃に戻し、1ccの水で希釈し、塩化メチレンで抽出し、抽出物を水洗し、20℃で減圧下に濃縮する。粗生成物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤: 塩化メチレン-酢酸エチル7-3、次いで5-5)することにより精製する。1.6G. Bqの所期化合物を得た。

【0090】例33: 4-(4,4-ジメチル-3-(4-ヒドロキシブチル)-5-イミノ-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル) ベンゾ(¹⁴C) ニトリル

a) 4-アミノ-2-(トリフルオルメチル) ベンゾ(¹⁴C) ニトリル

377mgのシアノ化第一銅(¹⁴C)、1.0732gの4-ブロム-3-(トリフルオルメチル)ベンゼンアミン及び8ccのジメチルホルムアミドを使用して、例29におけるように操作を行う。0.558g(6.62G. Bq)の所期化合物を得た。

b) 4-イソシアナト-2-(トリフルオルメチル) ベンゾ(¹⁴C) ニトリル

182.4mgのベンゾニトリル(¹⁴C)(0.97ミリモル)、2ccのジオキサン及び1ccのホスゲンの20%トルエン溶液を窒素雰囲気下に混合する。得られた溶液を60℃に22時間もたらし、次いで60℃で減圧下に濃縮する。得られたイソシアネートはそのまま次の工程に使用する。

c) 4-(4,4-ジメチル-3-(4-ヒドロキシブチル)-5-イミノ-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル) ベンゾ(¹⁴C) ニトリル

42

ル)-2-(トリフルオルメチル) ベンゾ(¹⁴C) ニトリル

工程b) で得たイソシアネートに1.5ccの塩化メチレン(シリボライトNK30に担持)、例31のように製造したプロパノニトリルを1.5ccの塩化メチレンに溶解したなる溶液及び150μlのトリエチルアミンを窒素雰囲気下に添加する。混合物を20℃で1時間攪拌し、減圧下に濃縮する。

【0091】例34: 4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(4-ヒドロキシブチル)-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル) ベンゾ(¹⁴C) ニトリル

例33で得たイミンに5ccのメタノールと1.2ccの1N塩酸を添加し、混合物を40分間還流させ、20℃に戻し、10ccの水で希釈し、塩化メチレンで抽出し、抽出物を水洗し、減圧下に濃縮する。粗生成物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤: エーテル-アセトニトリル-シクロヘキサン50-15-35)することにより精製する。289mg(1.26G. Bq)の所期化合物を得た。

【0092】例35: 4-(2,5-ジオキソ-4,4-ジメチル-3-(4-トリフェニルメトキシブチル)-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル) ベンゾニトリル

370mgの例1で得た化合物と307mgの塩化トリルを10mgの4-ジメチルアミノピリジン、0.25ccのトリエチルアミン及び4ccのジメチルホルムアミドの存在下に周囲温度で16時間攪拌する。混合物を40℃で4時間加熱し、水中に注ぎ、エーテルで抽出し、抽出物を水洗し、乾燥し、溶媒を減圧下に除去し、残留物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤: シクロヘキサン-酢酸エチル75-25)し、467mgの所期化合物を集めた。Rf=0.25。

IRスペクトル(CHCl₃)

C=O: 1778-1725cm⁻¹(F)

C≡N: 2235cm⁻¹

芳香族: 1615-1597-1504-1490cm⁻¹

【0093】例36: 4-(2,5-ジオキソ-4,4-ジメチル-3-(4-フェニルメトキシブチル)-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル) ベンゾニトリル

例1で得た370mgの化合物を4ccのジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液に48mgの水素化ナトリウムを数回に分けて添加し、30分間攪拌し、次いで0.12ccの臭化ベンジルと40mgの沃化テトラブチルアンモニウムを添加する。1時間30分反応させた後、同じ量の各反応体を添加し、1時間攪拌し続け、反応混合物を氷冷磷酸モノカリウム水溶液中に注ぎ、エーテルで抽出し、抽出物を水洗し、乾燥し、溶媒を減圧下

43

に除去し、残留物をシリカでクロマトグラフィー（溶離剤：塩化メチレン-アセトン99-1）し、140mgの所期化合物を得た。Mp=75-76°C。

IRスペクトル (CHCl₃)C=O : 1779-1725 cm⁻¹C≡N : 2235 cm⁻¹芳香族 : 1615-1580-1505-1497 cm⁻¹

【0094】例37 : 4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(4-メトキシブチル)-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

例1で得た370mgの化合物を3ccのジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液に50mgの水素化ナトリウムを数回に分けて添加し、20分間攪拌し、次いで0.06ccの沃化メチルを添加し、1時間攪拌し、さらに50mgの水素化ナトリウムを添加し、次いで20分後に、0.06ccの沃化メチルを添加する。反応混合物を水中に注ぎ、エーテルで抽出し、抽出物を水洗し、乾燥し、溶媒を蒸発させ、残留物をシリカでクロマトグラフィー（溶離剤：塩化メチレン-アセトン98-2）し、135mgの所期化合物を得た。Mp=80-81°C。

IRスペクトル (CHCl₃)C=O : 1779-1725 cm⁻¹ (F)C≡N : 2234 cm⁻¹芳香族 : 1616-1576-1505 cm⁻¹OCH₃ : 約2850 cm⁻¹

【0095】例38 : 4-[3-(4-クロルブチル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例8に示したように得た600mgの化合物及び660mgの1-クロル-4-ヨードブタンを1ccのジメチルホルムアミドに溶解し+5°Cに冷却してなる溶液から出発して、例2におけるように操作を行う。604mgの所期化合物を得た。Mp=80-81°C。

IRスペクトル (CHCl₃)C=O : 1779-1725 cm⁻¹ (F)C≡N : 2238 cm⁻¹芳香族 : 1616-1575-1505 cm⁻¹

【0096】例39 : 4-[3-[4-[(メチルスルホニル)オキシ]ブチル]-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

例1で得た740mgの化合物を7.4ccのビリジンに溶解してなる溶液に24mgの4-ジメチルアミノビリジンの存在下に0.17ccの塩化メタンスルホニルを添加しする。1時間攪拌し、混合物を氷冷水中に注

50

ぎ、塩化メチレンで抽出し、抽出物を水洗し、残留ビリジンを蒸留により除去し、残留物をシリカでクロマトグラフィー（溶離剤：塩化メチレン-酢酸エチル8-2）し、771mgの所期化合物を得た。

IRスペクトル (CHCl₃)C=O : 1779-1725 cm⁻¹C≡N : 2235 cm⁻¹芳香族 : 1616-1575-1505 cm⁻¹-OSO₂ - : 1361-1175 cm⁻¹UVスペクトル (EtOH)

Max : 261 nm, ε = 14900

Inf1 : 279-297 nm

【0097】例40 : 4-(3-アセチル-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例8に示したように得た420mgの化合物から出発して例2におけるように操作を行い、0.1ccの塩化アセチルを2回添加し、そしてシリカでクロマトグラフィー（溶離剤：塩化メチレン-酢酸エチル8-2）した後、334mgの所期化合物を得た。Mp=129-130°C。

IRスペクトル (CHCl₃)C=O : 1800-1740-1717 cm⁻¹C≡N : 2240 cm⁻¹芳香族 : 1616-1505 cm⁻¹UVスペクトル (EtOH)

Max : 250 nm, ε = 12000

Inf1 : 274-284 nm

【0098】例41 : 4-(3-ベンゾイル-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル

ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例8に示したように得た300mgの化合物から出発して例2におけるように操作を行い、0.12ccの塩化ベンゾイルを0.5ccのジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液を2回添加し、そしてシリカでクロマトグラフィー（溶離剤：塩化メチレン-酢酸エチル8-2）した後、285mgの所期化合物を得た。Mp=179-180°C。

IRスペクトル (CHCl₃)C=O : 1800-1780-1746-1699 cm⁻¹C≡N : 2235 cm⁻¹芳香族 : 1617-1600-1580-1504 cm⁻¹UVスペクトル (EtOH)

Max : 250 nm, ε = 28500

Inf1 : 275 nm, ε = 6500

Inf1 : 263 nm, ε = 3850

【0099】例42 : 4-[3-[ジメチル(1,1-

45

ジメチルエチル)シリル] -4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル] -2- (トリフルオルメチル)ベンゾニトリル
ヨーロッパ特許出願第0494819号の実施例8に示したように得た450mgの化合物から出発して例2におけるように操作を行い、300mgの塩化ジメチルt-ブチルシリルを2ccのジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液を添加し、そしてシリカでクロマトグラフィー(溶離剤：塩化メチレン-酢酸エチル99-1)した後、527mgの所期化合物を得た。Mp=147-148°C。

IRスペクトル(C_{HC}1₃)C≡N: 2236 cm⁻¹芳香族: 1615-1579-1505 cm⁻¹UVスペクトル(EtOH)

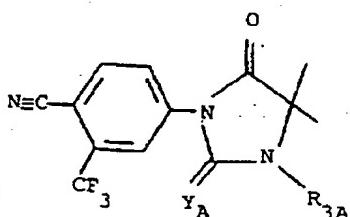
Max: 258 nm, ε=17000

Inf1: 275-285 nm

【0100】前記した実施例に記載の化合物の他に、下記の一般式の化合物は、本発明の範囲内で得ることができる化合物をなす。

20

【化48】



(ここで、Y_Aは酸素又は硫黄原子を表わし、R_{3A}は下記の意味：

【化49】

30

を有し、alk₁、alk_{1k}及びalk₂は4個までの炭素原子を含有するアルキル基を表わし、nは1~4の整数を表わす)。

【0101】例43: 下記の組成を有する錠剤を調整した。

- 4-(5-オキソ-2-チオキソ-3, 4, 4-トリメチル-1-イミダゾリニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル100mg

- 1錠300mgとするのに十分な量の補助剤(補助剤の詳細: ラクトース、でんぶん、タルク、ステアリン酸マグネシウム)

40

【0102】本発明の化合物の薬理学的研究

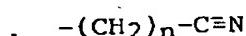
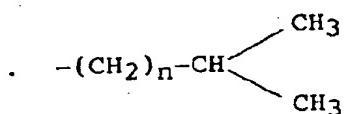
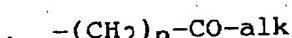
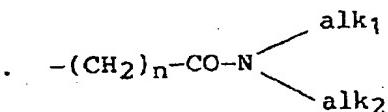
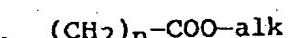
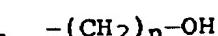
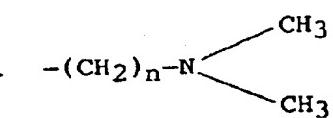
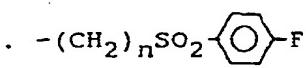
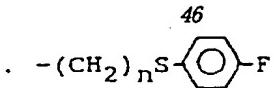
【0103】1) アンドロゲン受容体に対する本発明の化合物の親和性の研究

- アンドロゲン受容体

24時間前に去勢した体重180~200gの雄のスプーラーグ・ダウレイEOPSラットを殺し、前立腺を切除し、秤量し、ポッターガラスフラスコを使用し、緩衝液(10mMトリス、0.25Mのシュクロース、0.1mMのPMSF(弗化フェニルメタンスルホニル)、20mMのモリブデン酸ナトリウム、HCl、pH7.

50

4) (直ちに使用するためにこれに2mMのDTT(D



を有し、alk₁、alk_{1k}及びalk₂は4個までの炭素原子を含有するアルキル基を表わし、nは1~4の整数を表わす)。

【0101】例43: 下記の組成を有する錠剤を調整した。

- 4-(5-オキソ-2-チオキソ-3, 4, 4-トリメチル-1-イミダゾリニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル100mg

- 1錠300mgとするのに十分な量の補助剤(補助剤の詳細: ラクトース、でんぶん、タルク、ステアリン酸マグネシウム)

40

【0102】本発明の化合物の薬理学的研究

【0103】1) アンドロゲン受容体に対する本発明の化合物の親和性の研究

- アンドロゲン受容体

24時間前に去勢した体重180~200gの雄のスプーラーグ・ダウレイEOPSラットを殺し、前立腺を切除し、秤量し、ポッターガラスフラスコを使用し、緩衝液(10mMトリス、0.25Mのシュクロース、0.1mMのPMSF(弗化フェニルメタンスルホニル)、20mMのモリブデン酸ナトリウム、HCl、pH7.

50

4) (直ちに使用するためにこれに2mMのDTT(D

47

L-ジチオトレイット) を添加する) 中で、緩衝液 8 ml 当たり 1 g の組織の割合で、0 ℃ でホモジナイズする。次いで、ホモジネートを 0 ℃ で 209,000 G で 30 分間超遠心分離する。得られた上澄み液 (シトル) の一定量を、一定濃度 (T) のトリチウム化テストステロンと共に増大する濃度 ($0 \sim 2500 \times 10^{-9}$ M) の未標識のテストステロンか又は被検化合物のいずれかの存在下に 0 ℃ で 30 分間及び 24 時間インキュベーションする。次いで、結合したトリチウム化テストステロンの濃度 (B) を各インキュベートについて炭素-14 デキストランへの吸着法により測定する。

・相対的結合親和性 (RBA) の計算

2 本の曲線、即ち、未標識の参照ホルモンの濃度の対数の関数としての結合したトリチウム化ホルモンの %B/T 及び未標識の被検化合物の濃度の対数の関数としての B/T をプロットする。方程式 $I_{50} = (B/T_{max} + B/(T_{max})) / 2$ の直線を決定する。ここで、B/T_{max} はトリチウム化ホルモンのインキュベーションの間に濃度 (T) において結合したこのトリチウム化ホルモンの % であり、B/(T_{max}) はトリチウム化ホルモンのインキュベーションの間に大過剰の未標識のホルモン (2500×10^{-9} M) の存在下に濃度 (T) において結合したこのトリチウム化ホルモンの % である。直線 I_{50} と上記曲線との交点から、受容体に対するトリチウム化ホルモンの結合を 50 % まで抑止する未標識の参照ホルモンの濃度 (CH) 及び未標識の被検化合物の濃度 (CX) を算定することができる。しかして、被検化合物の相対的結合親和性 (RBA) は方程式 $RBA = 100(CH)/(CX)$ により決定される。RBA で表わした下記の結果が得られた。この研究では、参照化合物 (テストステロン) = 100 とする。

【0104】

【表1】

化合物 例No	インキュベート時間
1	31 時間
14	163
20	300
22	81
24	28

10

20

30

40

定量法を使用する本発明の化合物の男性ホルモン活性又は抗男性ホルモン活性の決定

・処理操作

生後 6 週間であって 24 時間前に去勢した雄のスイスマウスに被検化合物 (0.5 % メチルセルロース懸濁液) を経口又は経皮で投与すると同時にテストステロンプロピオネート 3 mg/kg (コーン油溶液) を皮下注射して抗男性ホルモン活性を決定する。作動活性はテストステロンプロピオネートの不存在下に決定される。テストステロンプロピオネートは 10 ml/kg の容量で投与する。処理して 20 時間後に、動物を殺し、腎臓を切除し、次いでテフロン/ガラスグラインダーにより、250 μM のビリドキサールホスフェート、0.1 mM の EDTA 及び 5 mM のジチオトレイットを含有する 10 ml の 50 mM トリス-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 中で 0 ℃ でホモジナイズする。次いで、ホモジネートを 209,000 G で 30 分間遠心分離する。

・測定の原理

37 ℃ においては、腎臓オルニチンデカルボキシラーゼは未標識のオルニチンとトリチウム化オルニチンとの同位体混合物を未標識のブトレシン及びトリチウム化ブトレシンに転化させる。ついで、ブトレシンを選択的イオン交換纸上に集める。乾燥後、過剰のトリチウム化及び未標識の未転化オルニチンを 0.1 M アンモニア水で 3 回洗浄することにより除去する。イオン交換紙を乾燥し、次いでアクアライトシンチレーション剤を添加した後、放射能をカウントする。結果は、蛋白質 1 mg 当たり 1 時間で形成されたトリチウム化ブトレシンの f モル数 (10^{-15} M) で表わされる。結果は、テストステロンプロピオネートのみを与えられた対照例の ODL の抑制率 % として表わされる。なお被検化合物は下記の経路で投与した。

試験 A : 化合物は 10 μl の容量で 1.5 mg/kg の薬量で経皮投与した。

試験 B : 化合物は 1 mg/kg の薬量で経口投与した。

試験 C : 化合物は 3 mg/kg の薬量で経口投与した。

下記の結果が得られた。

【0106】

【表2】

【0105】 2) オルニチンデカルボキシラーゼによる

化合物 例No	ODL		
	試験A	試験B	試験C
-1	40	36	
14	32		67
18	41		
20	78		
22	62		
24	35		
26	58		

【0107】・結論

ン活性を有し、作動活性を欠いていることを示す。

上記の試験は、本発明の被検化合物が強い抗男性ホルモ

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

識別記号 庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 07 D 233/88

(72)発明者 ダニエル・フィリペール

フランス国ラ・バレンヌ・サンイレール、
リュ・シュバリエ、16

(72)発明者 ジャンジョルジュ・トゥーチ

フランス国パンタン、リュ・ラボワジエ、
3